

海洋生物活性多糖的研究现状与展望

Studies on polysaccharides from marine organism, a review

黄益丽^{1,2}, 郑天凌¹

(1. 厦门大学 生命科学院, 福建 厦门 361005; 2. 厦门大学 化工系, 福建 厦门 361005)

中图分类号: R931.77; P745 文献标识码: E 文章编号: 1000-3096(2004)04-0058-04

海洋生物是天然药物的宝库,多数海洋生物能够产生一些粘性物质或多糖类聚合物。与蛋白质、脂肪、核酸等其它生物大分子相比,糖类具有更强的亲水性。这表明,海洋生物通过合成多糖类物质,以保持体内生命活动所需要的自由水分,来适应海洋这个特殊的环境。同时也启迪人们,海洋生物中多糖承担着重要的生理功能,是一类重要的活性物质。从各种海洋生物中分离的多糖,已证明具有各种各样的生理调节功能。

1 各类海洋生物中活性多糖成分的研究概况

1.1 海洋动物活性多糖

目前国内外已从多种海洋动物中分离到活性多糖成分,如:甲壳类动物的甲壳素^[2],软骨鱼骨中的硫酸软骨素,多孔动物海绵^[3],棘皮动物海参、海星中的硫酸多糖,软体动物扇贝、文蛤、鲍鱼、海兔等中的糖蛋白或糖胺聚糖等。

以往的药理研究多侧重在蛋白质、氨基酸方面,近十几年才开始对其中的多糖组分进行研究。实验证明从扇贝、文蛤中分离的糖胺聚糖、糖蛋白,其中糖链部分是其生理活性不可缺少的^[4]。从软骨鱼骨中提取的多糖为含氨基的混合多糖。如姥鲨(*Cetorhinus maximus* (Gunner))软骨粘多糖,除了含氨基半乳糖和葡萄糖醛酸外,还含有微量中性甘露糖、木糖和鼠李糖,具有一定特异性^[5]。栉孔扇贝(*Chlamys farreri*)糖胺聚糖的糖链含有6种中性糖基:甘露糖、葡萄糖、半乳糖、木糖、岩藻糖和鼠李糖。从玉足海参(*Holothuria leucospilota*)刺参(*Apostichopus japonicus selenka*)中可分离到含氨基己糖、己糖醛酸、岩藻糖和硫酸酯基的聚合物^[6],而

从二色桌片参(*Mensamaria intercedens* (Lampert))中分离的多糖则为硫酸岩藻聚糖^[6]。

1.2 海洋植物多糖

海藻是无机物的天然富集器和有机物的制造者,是天然活性物质的反应器。多糖在海藻中含量丰富,约占干重50%以上,是海洋多糖药物开发的重要资源。

琼胶的单糖组分为D-半乳糖、3,6-内醚L-半乳糖及葡萄糖醛酸等,褐藻胶中主要含甘露糖醛酸、古罗糖醛酸等^[7]。从海藻中还可分离到含微量元素多糖如碘多糖、硒多糖、锌多糖等。微量元素多糖既可发挥微量元素有机态的营养作用、减少毒性,又可发挥多糖本身的生理活性,因此成为一个新的研究方向。如硒多糖能清除自由基、防治肿瘤;碘多糖能促进神经末梢细胞生长,具有增智作用;锌多糖能调节血液物质平衡,防止皮肤病等^[8]。

1.3 海洋微生物多糖

海洋微生物种类数量繁多,其中相当一部分是前所未见的新种类,加之进化地位特殊、代谢类型多样,因此具有产生活性物质的巨大潜能^[9]。海洋微生物已经成为开发海洋药物的后起新秀。

有关海洋微生物活性多糖的研究报道很少。1983年,日本的Umezawa等研究了1083株海洋细菌的产多糖性能,发现167株海洋细菌能产生明显的胞外多糖,其中分离自海藻表面的湿润黄杆菌(*Flavobacterium uliginosum* MP-55),其胞外多糖

收稿日期: 2002-08-01; 修回日期: 2003-03-03

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(49676302)

作者简介: 黄益丽(1974-),女,福建莆田人,讲师,在读博士生,主要从事微生物活性物质研究;郑天凌,通讯作者, E-mail: wshwzh@jingxian.xmu.edu.cn

具有显著抗小鼠 S_{180} 实体瘤活性, 抑制率达 70%~90%^[10]。苏文金等对分离自厦门海域的 996 株放线菌和 177 株细菌研究表明, 前者胞外粗多糖产量高于 3 g/L 占 3.3%, 高于 2 g/L 占 12.5%; 后者则分别为 2.26% 和 3.95%。并从中筛选到能产生具有显著免疫调节活性多糖的微生物^[11]。另外比较引人注目的是从海洋微藻中分离到的硫酸多糖, 具有显著的抗病毒活性。

2 海洋生物活性多糖的生理调节功能

2.1 抗心脑血管疾病

海洋生物中分离的多糖能通过多种途径防治心脑血管疾病。如: 降低血糖、血脂, 清除自由基, 抗凝、抗栓, 抗心率失常等。

从海带(*Laminaria japonica* (Aresh))中提取的岩藻半乳糖硫酸酯, 口服[800 $\mu\text{g}/(\text{g} \cdot \text{d})$] $\times 20$ d 能使四氧嘧啶所致的高血糖症小鼠血糖下降 76.2%, 腹腔注射(ip), (500 $\mu\text{g}/(\text{g} \cdot \text{d})$) $\times 20$ d 对正常小鼠和高血糖症小鼠的降血糖率为 68.5%, 52.8%, 且可在 24 h 维持降糖作用^[12]。浒苔(*Enteromorpha prolifera*)多糖具有显著降血脂作用(ip), [150 $\mu\text{g}/(\text{g} \cdot \text{d})$] $\times 10$ d 可使高胆固醇血症小鼠血清胆固醇下降 22% [168 $\mu\text{g}/(\text{g} \cdot \text{d})$] $\times 10$ d 可使高血脂症大鼠的总胆固醇和甘油三脂分别下降 58%, 61%, 同时能提高血清超氧化物歧化酶(SOD)活力, 降低过氧化脂质(LPO)的含量^[13]。鼠尾藻(*Sargassum thunbergii*)多糖、褐藻多糖等具有显著的清除自由基能力, 可有效预防心脑血管疾病^[14]。甘糖酯是在褐藻双酯钠(PSS)基础上研制的一种类肝素药物, 是一种低抗凝活性的抗栓药物。给普通及高脂饲料饮食的大鼠口服甘糖酯[30 $\mu\text{g}/(\text{g} \cdot \text{d})$] $\times 10$ d, [100 $\mu\text{g}/(\text{g} \cdot \text{d})$] $\times 10$ d, 能显著延长电流刺激引起的颈总动脉血流栓塞时间, 用于防治动脉粥样硬化引起的心肌梗塞及脑血栓形成^[15]。鲨鱼软骨多糖能发挥抗凝血酶样抗凝血作用, 机制与肝素类似^[5]。壳聚糖和羧甲基壳聚糖有抗心率失常作用。从离子通道角度探讨其机制, 发现二者分别能阻滞豚鼠单一心室肌细胞的钾离子通道和钙离子通道, 进而发挥扩张动脉、松弛血管平滑肌、抗心率失常等作用^[16]。

2.2 免疫调节活性

多糖类物质具有广谱的免疫调节活性, 并能通过免疫调节作用发挥多种生理活性。

羊栖菜(*Sargassum fusiforme* (Setch))多糖的抗小

鼠 P_{388} 肿瘤活性与其增强红细胞免疫功能密切相关, 其机制是降低红细胞膜 LPO 的含量, 抑制红细胞膜蛋白与收缩蛋白交链高聚物的形成, 增加膜封闭度和唾液酸含量, 增强红细胞膜 SOD、过氧化氢酶(CAT)活力等^[17]。

文蛤(*Meretrix meretrix* (Linnaeus))多糖对不同剂量的环磷酰胺(CTX)引起的迟发型超敏反应(DTH)有双向调节功能, 对受 CTX 抑制的 DTH 反应有上调作用; 而对大剂量 CTX 所致过高的 DTH 反应有下调作用, 均可恢复到正常水平^[18]。二色桌片参多糖体外能促进小鼠脾淋巴细胞增殖和分泌白细胞介素-2(IL-2), 体内能增强 DTH 反应, 增加脾、胸腺指数^[6]。鲍鱼多糖能提高巨噬细胞的吞噬活力, 增强 DTH 反应, 提高 CTX 对 S_{180} 和 HeLa 两种肿瘤的抑制率, 对 CTX 所致的白细胞数下降、免疫器官萎缩有改善作用。

从褐藻提取的水溶性褐藻糖胶, 体外能诱导 IL-1, γ -IFN (干扰素)的产生, 体内可增强 T, B, NK 细胞的免疫功能, 促进对绵羊红细胞的初次抗体应答^[19]。螺旋藻多糖能增加小鼠胸腺皮质厚度, 提高各种免疫功能和造血功能^[20]。从盐池分离的嗜盐隐杆菌(*Aphanethecehalophytica*)胞外多糖可促进小鼠巨噬细胞分泌 IL-1、淋巴细胞分泌 IL-2 和骨髓细胞增殖, 提高 NK 细胞活性^[21]。

2.3 抗肿瘤作用

Sogawa 等从海洋微藻 *Dinoflagellate gymnodinium* sp. A3 中分离的多糖, 体外 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ 浓度能全部抑制白血病 K562 细胞的端粒酶活性^[22]。文蛤糖蛋白 100, 200 $\mu\text{g}/\text{g}$ 能显著抑制 S_{180} 的生长, 提高 EAC 腹水癌小鼠的存活时间, 其抗肿瘤活性与免疫活性密切相关。从黑斑海兔(*Aplysia kurodai*)卵中分离的一种糖蛋白, 具有极强的抗菌作用, 0.4 $\mu\text{g}/\text{L}$ 就能抑制大肠杆菌的生长, 0.13 $\mu\text{g}/\text{L}$ 抑制金黄色葡萄球菌、Klebs 肺炎球菌、伤寒杆菌的生长; 2~114 $\mu\text{g}/\text{L}$ 可将肿瘤细胞完全溶解, 而对正常血细胞、淋巴细胞无溶解作用, 该功能与其抑制核酸合成有关^[23]。

海洋生物多糖的抗肿瘤作用与糖链部分和糖链的大小密切相关。从栉孔扇贝提取的糖蛋白经水解后, 蛋白肽链变短, 单糖组分未变, 分子中相对糖含量增加, 水解后 20 $\mu\text{g}/\text{g}$ 剂量与未水解 40 $\mu\text{g}/\text{g}$ 剂量具有相当的抑瘤率, 分别为 47% 和 46%, 说明其抗肿瘤活性与糖链部分直接相关^[4]。研究角叉菜(*Chondrus ocellatus*)多糖不同降解程度时的抗肿瘤活

性,发现相对分子质量适中的多糖具有最强的抑瘤率,多糖粘度分别为 53.5, 5.6, 0.84 时,抑瘤率分别为 23.2%, 63.6%, 5.1%^[24]。

2.4 抗病毒作用

硫酸化多糖是抗 HIV 等病毒的新型药物,疗效显著,已引起科学家们的广泛关注。从海洋生物中分离的多糖往往具有高度硫酸化的特点,是开发抗病毒特别是抗 HIV 的重要资源。

中国海洋大学从海藻中提取分离的 2 种硫酸多糖 911 和 PS-870 具有显著的抗 HIV 作用。911 能通过抑制逆转录酶活性、干扰吸附,来抑制 HIV-1 对 MT₄ 细胞的急性感染和对 H₉ 细胞的慢性感染,EC₅₀ 分别为 4.44, 0.32 mg/L, 911 体外对 MT₄ 细胞和 H₉ 细胞的半数中毒浓度分别为 7.78, 7.47 g/L, 治疗指数为 1 752, 23 714, 表明 911 为低毒的 HIV 抑制剂^[25]。

高度硫酸化的多糖往往会引起体内溶血反应, Okutani 等从海洋细菌 *Pseudomonas* sp. HA318 分离到的多糖,在低硫酸化状态也能 100% 抑制 HIV 对 MT₄ 细胞的侵染,IC₅₀=0.69 μg/L^[26]。Hasui 等从海洋微藻 *Cochlodinium polykrikoides* 分离的硫酸多糖,体外能完全抑制包膜性病毒对宿主细胞的侵入,体内对宿主细胞无毒害且不引起抗凝血作用^[27]。从文蛤中分离的多糖能通过抑制病毒-细胞融合来发挥抗 HIV 活性^[28]。海洋硫酸多糖在体外 100% 抑制 HIV 的侵染或复制已经不是难题,但是体内外各种条件差异较大,体内使用还有许多问题需要解决。

3 展望

尽管对海洋生物多糖已经开展了大量研究,但进入临床应用的还不多。今后在加大研究力度的同时,还要重视以下几个问题。

3.1 系统化研究

由于多糖的分离提取没有标准程序,不同研究小组采用不同的方法,许多研究结果无法通过相互间比较得出结论,造成人力、财力的浪费。对此,应该对药用生物资源按分类系统和区系进行系统的海洋生物天然活性物质的调查研究。大规模的样品采集,系统化的药理筛选,是提高药物筛选成功率最有力的保证。

3.2 化学修饰

海洋生物多糖大多硫酸化程度高,分子量大,因此容易引起溶血,难以通过细胞膜,造成

疗效差,毒性大等。以天然产物为结构模式进行化学修饰、或以其作为原料进行半合成,已经取得令人鼓舞的成就,是今后的研究方向之一。管华诗等以海藻多糖或甲壳素为原料半合成的一系列海洋硫酸多糖如 DPS, 911, 916, 989, 870 等,在临床应用上提高了疗效,降低了毒性。

多糖的化学修饰需要多糖的构效关系为理论指导。多糖生物活性机制的研究已经深入到分子药理学水平,研究多糖对细胞信号传递系统的影响、对各种酶和受体的影响等,已经有了较大进展,这些研究的突破将有力促进多糖分子活性结构的研究,为化学修饰提供理论依据^[29]。

3.3 扩大应用范围

有研究免疫活性多糖对海水养殖动物的生理调节作用发现体内注射多糖能提高中国对虾,扇贝等的 SOD, CAT, 溶菌酶等的活性,增强养殖动物的抗病能力,提高养殖成活率^[30,31]。可见,海洋生物多糖作为一种多功能活性物质,是人类战胜各种疾病的有力武器,应用范围将不断扩大。

参考文献:

- [1] Joseph A. Searching for Medicine's Sweet Spot[J]. *Science*, 2001, 291: 2 338-2 343.
- [2] Singh K, Ray A R. Biomedical applications of chitin, chitosan, and their derivatives[J]. *J Macromol Sci*, 2000, 40 (1): 69-83.
- [3] Zierer M S, Mourao P S. A wide diversity of sulfated polysaccharides are synthesized by different species of marine sponges[J]. *Carbohydrate Research*, 2000, 328 (2): 209-216.
- [4] 顾谦群, 方玉春, 王长云, 等. 扇贝糖蛋白的化学组成与抗肿瘤活性研究[J]. *中国海洋药物*, 1998(3): 23-25.
- [5] Gonzalez R P, Leyva A, Moraes M O. Shark cartilage as source of antiangiogenic compounds: from basic to clinical research[J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24 (10): 1 097-1 101.
- [6] 黄益丽, 郑宗辉, 方金瑞, 等. 二色桌片参岩藻聚糖的免疫调节活性研究[J]. *海洋通报*, 2001 (1): 88-92.
- [7] Michio F. Purification and chemical and physical characterization of an anti-tumor polysaccharide from the brown seaweed *Sargassum fulvellum* [J]. *Carbohydrate Research*, 1984, 125: 107-112.
- [8] 张新宇, 王番. 绿色巴夫藻聚糖的提取、分离与纯化[J]. *海洋与湖沼*, 2000, 31 (6): 643-645.
- [9] Zheng T L, Hong H S, Wang F, et al. The distribution characters of bacteria B-glucosidase activity in the Taiwan strait[J]. *J Marine Pollution Bulletin*, 2002, 45: 168-176.
- [10] Umezawa H, Okami Y, Kurazawa S, et al. Marinactan, anti-tumor polysaccharide produced by marine bacteria[J]. *The Journal of Antibiotics*, 1983(5): 471-477.

- [11] 苏文金, 黄益丽, 黄耀坚, 等. 海洋放线菌免疫活性多糖的筛选[J]. 海洋学报, 2001(6): 114-119.
- [12] 李福川, 唐志红. 海带多糖的降糖作用[J]. 中国海洋药物, 2000(5): 12-14.
- [13] 周慧平, 蒋巡天, 王淑如. 浒苔多糖的降血脂作用及对SOD活力和LPO含量的影响[J]. 生物化学杂志, 1995, 11(2): 161-164.
- [14] Hu J F, Geng M Y, Zhang J T, *et al.* An in vitro study of the structure-activity relationships of sulfated polysaccharide from brown algae to its antioxidant effect[J]. **J Asian Nat Prod Res**, 2001, 3(4): 353-358.
- [15] 陈献明, 袁伟, 张世玲, 等. 甘糖脂对大鼠血栓形成的影响[J]. 中国海洋药物, 1991(1): 4-6.
- [16] 王丽娟, 李金铭, 张沈丽, 等. 羧甲基甲壳胺对豚鼠单一心室肌细胞钙电流的作用[J]. 中国海洋药物, 1999(4): 8-10.
- [17] 季宇彬, 张琪, 孙红, 等. 羊栖菜多糖对P388小鼠红细胞免疫促进作用的机制研究[J]. 中国海洋药物, 1998(2): 14-18.
- [18] 何雅军, 吴谦. 文蛤提取物对小鼠DTH反应的双向免疫调节作用[J]. 中国海洋药物, 1995(3): 20-22.
- [19] 杨晓林, 孙菊云, 许汗平, 等. 褐藻糖胶的免疫调节作用[J]. 中国海洋药物, 1995(3): 9-12.
- [20] 刘茜, 焦庆才, 刘志礼, 等. 螺旋藻多糖及其药理作用的研究进展[J]. 中国海洋药物, 1998(1): 48-50.
- [21] 刘宇峰, 张成武. 嗜盐隐杆藻胞外多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 天然产物研究与开发, 1998(2): 10-12.
- [22] Sogawa K, Sumida T, Hamakawa H, *et al.* Inhibitory effect of a marine microalgal polysaccharide on the telomerase activity in K562 cells[J]. **Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology**, 1998, 99(3): 259-265.
- [23] Kisugi J. Anti-bacterium ability of the glycoprotein from *Aplysia Kurodai*[J]. **Chem Pharm Bull**, 1989, 37(11): 3 050-3 053.
- [24] 师然新, 徐祖洪, 李恩智, 等. 降解的角叉菜多糖的抗肿瘤活性[J]. 海洋与湖沼, 2000, 31(6): 45-48.
- [25] 辛现良, 耿美玉, 管华诗, 等. 海洋硫酸多糖911体外对HIV-1的作用研究[J]. 中国海洋药物, 2000(3): 8-10.
- [26] Okutani K, Shigeta S. Inhibitory effect of sulfated derivatives of a marine bacterial polysaccharide on replication of human immune-deficiency virus *in vitro*[J]. **Nippon Suisan Gakkaishi**, 1993, 59(8): 1 433.
- [27] Hasui M, Matsuda M, Okutani K, *et al.* *In vitro* antiviral activities of sulfated polysaccharides from a marine microalga (*Cochlodinium polykrikoides*) against human immune-deficiency virus and other enveloped viruses[J]. **Int J Biol Macromol**, 1995, 17(5): 293-297.
- [28] Woo E R, Kim W S, Kim Y S. Virus-cell fusion inhibitory activity for the polysaccharides from various Korean edible clams[J]. **Arch Pharm Res**, 2001, 24(6): 514-517.
- [29] 黄益丽, 廖鑫凯, 李清彪, 等. 香菇多糖的生物活性[J]. 生命的化学, 2001(5): 371-374.
- [30] 刘树青, 江晓路. 免疫多糖对中国对虾血清溶血酶、磷酸化酶、CAT酶的影响[J]. 海洋与湖沼, 1999, 30(3): 278-281.
- [31] 孙虎山, 李光友. 硒多糖和酵母聚糖对节孔扇贝血液中两种抗氧化酶活力的影响[J]. 中国海洋药物, 2000(5): 20-22.

(本文编辑: 刘珊珊)